

ко экспериментальных исследований: на латентном вирусном геноме с катионными липидами на основе антигена (**Vaxfectin**), экспрессирующего gD2, в мышной модели, у 40% мышей, вакцинированных вакциной Vaxfectin-GD2 pDNA, геном ВПГ-2 не выявлялся [761]; на высокоочищенном препарате ДНК ВПГ-2 [641]; на плазмидной ДНК-вакцине **Vaxfectin** [831]. По результатам исследований на мышах и морских свинках представлены данные, свидетельствующие о положительном эффекте вакцинации.

В других работах были получены данные об активации системы врожденного иммунитета при вакцинации ДНК-вакцинами. В проведенном в 2000 г. экспериментальном исследовании была выявлена более высокая выживаемость крыс в результате инъекций IL-8 и RANTES cDNA, чем в результате применения gD-вакцины в виде монотерапии [764]. В 2004 г. в Университете Джона Хопкинса (Johns Hopkins University, USA) и в 2006 г. в Гётеборгском университете (Швеция) было продемонстрировано, что однократное интравагинальное введение CpG-содержащего олигodeоксинуклеотида (CpG ODN) на мышной модели так же быстро и эффективно индуцировало иммунный ответ, включающий высвобождение хемокинов CX3C и провоспалительных протеинов макрофагов 1 alpha (MIP-1 $\alpha$ ), MIP-1 $\beta$  и RANTES, хемокинов CX3C, MIP-2 и IP-10 в слизистой оболочке genitalного тракта и/или лимфатических узлах, как и введение адьюванта в комбинации с gD ВПГ-2 [807].

Таким образом, самой лучшей мерой снижения заболеваемости ВПГ считается разработка эффективных вакцин, однако несмотря на значительные успехи в данной области, ни одна из предложенных сегодня вакцин не оказалась эффективной в отношении профилактики заражения или снижения частоты рецидивов.

В заключение надо отметить, что вакцина должна обладать минимальной вирулентностью при максимальной иммуногенности, не должна содержать иммуногенного балласта (культуральных примесей, культуральных фагов и вирусов) и не обладать мутагенностью. К сожалению, эти недостатки противогерпетических вакцин не преодолены до сих пор. Существующие на сегодняшний день вакцины декларированы не применяются для лече-

ния герпетического процесса в большинстве стран. Клиническая эффективность герпетических вакцин по показателю «стойкая клиническая ремиссия» варьирует в широких пределах: наибольший эффект наблюдался в результате применения вакцин герповакс (71–100%), витагерпавак (63%), применение вакцин Lupidon приводило к стойкой клинической ремиссии у 29,2–85% исследуемых больных, одесской герпетической вакцины – у 17,6% больных.

### 3.3. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ИММУНОВАК В ТЕРАПИИ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

В Дагестанской государственной медицинской академии проведено исследование клинико-иммунологической эффективности иммунотерапии рецидивирующего genitalного герпеса с использованием иммуновака [55]. Под наблюдением находились 105 больных герпесом. Комбинированная терапия включала в себя поэтапное применение этиотропного лечения (цикловир и фамцикловир), после окончания которого приступали к специфической иммунотерапии поликомпонентной вакциной иммуновак. Все 105 больных получали этиотропную базисную терапию химиотерапевтическими противогерпетическими препаратами, 75 больных основной группы получали комбинированную терапию с применением иммуновака. Схема введения препарата состояла из 8 подкожных инъекций в дозе 0,1–0,5 мл.

Клиническую эффективность препарата иммуновак оценивали путем длительного (6–18 мес.) наблюдения за больными по таким показателям, как частота обострения и тяжесть течения заболевания, длительность ремиссии, число принимаемых препаратов. Оценивая вышеуказанные показатели, результаты представили в следующих общепринятых критериях:

- отсутствие эффекта;
- улучшение — увеличение продолжительности ремиссии не менее чем в 2 раза;
- значительное улучшение — увеличение продолжительности ремиссии более чем в 2 раза, снижение тяжести течения заболевания.

Проведенное длительное наблюдение за больными позволило выявить значительную эффективность вакцинотерапии у 22 больных ( $29,3 \pm 5,1\%$ ), улучшение у 46 ( $61,4 \pm 5,6\%$ ), однако у 7 ( $9,3 \pm 3,3\%$ ) больных вакцинотерапия эффекта не дала.

При оценке влияния вакцинотерапии на частоту рецидивов герпеса выявлено, что частота рецидивов существенно снизилась по сравнению с показателями до лечения и по сравнению с контрольной группой, получавшей базисную терапию,  $p < 0,01$  (табл. 8). При этом число больных, у которых в течение 18 мес. частота рецидивов снизилась до 0–2, было 15 из 22 (68%), тогда как в группе сравнения таких больных был 1 из 16 (6%).

Изучение иммунного статуса позволило установить значительные изменения в системе клеточного иммунитета. Содержание лимфоцитов  $CD3^+$ ,  $CD4^+$  и  $CD8^+$  исходно было снижено у 34,2; 31,4 и 48,5% больных соответственно. После курса иммунотерапии отмечена тенденция к значительному уменьшению числа таких больных до 17,1 ( $CD3^+$  и  $CD4^+$ ) и 5,7% ( $CD8^+$ ) ( $p < 0,01$ ) – табл. 9.

В гуморальном звене иммунитета отмечено нарастание содержания общего IgG в крови в результате иммунотерапии ( $14,7 \pm 0,5$  г/л) по сравнению с показателями до лечения ( $12,7 \pm 0,3$  г/л) ( $p < 0,05$ ), после терапии этиотропными препаратами этот показатель не претерпел существенных изменений ( $13,8 \pm 0,89$  и  $14,2 \pm 0,58$  г/л).

Таким образом, в исследовании показано, что у пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом (РГГ) 1 курс подкожных введений (8 инъекций) иммуновак способствовал снижению числа рецидивов, увеличению длительности ремиссии и коррекции иммунологических показателей [54].

В другом исследовании, проведенном в амбулаторных и стационарных условиях на базах кафедры дерматовенерологии ГИУВ МС РФ, кожного отделения Подольского военного госпиталя, ЛДЦ № 9 Москвы, у 120 больных РГГ также показана эффективность применения комбинированной терапии с использованием бактериальной поликомпонентной вакцины иммуновак. В этом исследовании предварительно были получены экспериментальные данные на модели герпес-вирусной инфекции у мышей при разных способах заражения ВПГ-1

Таблица 8

## Влияние различной терапии на частоту рецидивов герпеса

Терапия	Срок наблюдения, мес.	Число обследованных больных	Период исследования	Число рецидивов в год			$p$
				7–12	5–6	4–3	
Иммуновак	6	75	До	30	30	15	0 < 0,01
			После	6	10	19	40
	12	44	До	20	20	4	0 < 0,01
			После	4	1	12	27
Базисная терапия	18	22	До	10	10	2	0 < 0,01
			После	1	0	6	15
	6	30	До	23	5	2	> 0,05
			После	19	7	4	—
Базисная терапия	12	22	До	13	5	4	—
			После	8	7	5	2
	18	16	До	9	4	3	—
			После	6	5	4	1 > 0,05

Примечание. Достоверность различий в группах до и после лечения оценивалась по критерию согласия Пирсона ( $\chi^2$ ).

**Таблица 9****Динамика популяций лимфоцитов в результате иммунотерапии препаратом иммуновак**

Показатель	Число больных с показателями				после лечения	после лечения	п
	выше нормы	норма	ниже нормы	выше нормы			
CD3 <sup>+</sup>	6	17	12	7	22	6	> 0,05
% ± m	17,1 ± 6,8	48,5 ± 8,4	34,2 ± 8,0	20,0 ± 6,7	62,8 ± 8,1	17,1 ± 6,3	
CD4 <sup>+</sup>	5	19	11	4	25	6	> 0,05
% ± m	14,2 ± 5,9	54,2 ± 8,4	31,4 ± 7,8	11,4 ± 5,3	71,4 ± 7,6	17,1 ± 6,3	
CD8 <sup>+</sup>	3	10	17	6	27	2	< 0,01
% ± m	8,5 ± 4,7	28,5 ± 7,6	48,5 ± 8,4	17,1 ± 6,3	77,1 ± 7,1	5,7 ± 3,9	

Примечание. *p* – достоверность разницы с данными до лечения.

(интракраниальный, внутрибрюшинный, подкожный). Выявлен высокий защитный эффект при введении поликомпонентной вакцины иммуновак [48].

Под наблюдением канд. мед. наук О.В. Гладько находились 120 больных РГГ, у 51,7% из которых герпес протекал в форме моноинфекции, а у 48,3% была выявлена микст-инфекция в ассоциации с гонококками (10,3% пациентов), хламидиями (25,8%), уреаплазмами (24,1%), гарднереллами (13,8%), микоплазмами (17,3%) и трихомонадами (8,7%).

Изучение клинического эффекта комбинированного метода лечения, включающего назначение антибиотиков, флагила, и затем валацикловира/фамцикловира и вакцины иммуновак, по данным отдаленных результатов (до 12 мес. наблюдения) показало, что после иммунотерапии рецидивы стали менее тяжелыми, их количество сократилось (табл. 10). В группе сравнения у 30 больных, получивших базисную терапию (монотерапию) противовирусными препаратами, не отмечено значительного снижения числа рецидивов и тяжести заболевания.

**Таблица 10****Клинический эффект иммунотерапии иммуноваком у больных рецидивирующими генитальными герпесом (срок наблюдения 1 год)**

Показатель	Группа вакцины иммуновак		Группа сравнения/базисная терапия	
	абс.	% ± m	абс.	% ± m
Число рецидивов в год	≥ 6	До	57	63,3 ± 5,1
	≥ 6	После	8	8,9 ± 3,0
	4–5	До	29	32,2 ± 4,9
	4–5	После	30	33,3 ± 4,9
0–3	До	4	4,4 ± 2,2	
	0–3	После	52	57,8 ± 5,2*

\* *p* < 0,01 – достоверность разности до и после терапии.

Среди больных, получавших вакцину (90 человек), значительное улучшение выявлено у 53 (58,8 ± 5,1%), улучшение у 29 (32,2 ± 4,8%), без эффекта терапия в этой группе была